Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Philipps-Universität Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. R. Hilgermann

# DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE NACHWEIS VON METHAQUALON NEBEN HALOPERIDOL UND PHENOTHIAZINEN (ATOSIL$^{R}$ UND NEUROCIL$^{R}$)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

MARTIN LIND
aus Winterberg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0070

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Philipps-Universität Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. R. Hilgermann

---

# DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE NACHWEIS VON METHAQUALON NEBEN HALOPERIDOL UND PHENOTHIAZINEN (ATOSIL$^{R}$ UND NEUROCIL$^{R}$)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

MARTIN LIND

aus Winterberg

Marburg 1978

---

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 27.10.1978

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Neurath

Referat: Prof. Dr. R. Hilgermann

Correferent: Prof.Dr.med.dent. Bernhardt

Inhalt


| | Seite |
|---|---|
| A. Einleitung . . . . . | 5 |
| 1. Das Chinazolonderivat Methaqualon = REVONAL$^{R}$ . . . . . | 8 |
| 1.1. Chemische Eigenschaften . . . . . | 8 |
| 1.2. Verwendung . . . . . | 9 |
| 1.3. Metabolismus . . . . . | 10 |
| 1.4. Bisher angegebene Nachweismethoden . . . . . | 12 |
| 2. Das Butyrophenon Haloperidol = HALOPERIDOL$^{R}$ . | 16 |
| 2.1. Chemische Eigenschaften . . . . . | 17 |
| 2.2. Verwendung . . . . . | 17 |
| 2.3. Metabolismus . . . . . | 18 |
| 2.4. Bisher angegebene Nachweismethoden . . . . . | 20 |
| 3. Die Phenothiazinderivate ATOSIL$^{R}$ und NEUROCIL$^{R}$ . . . . . | 21 |
| 3.1. Chemische Eigenschaften . . . . . | 22 |
| 3.2. Verwendung . . . . . | 22 |
| 3.3. Metabolismus . . . . . | 23 |
| 3.4. Bisher angegebene Nachweismethoden . . . . . | 24 |
| B. Eigene Versuche | |
| 1. Methodik der Extraktion und dünnschicht-chromatographische Trennung der Extrakte . . . | 30 |
| 1.1. Extraktion . . . . . | 30 |
| 1.2. Trennung der Extrakte . . . . . | 32 |
| 2. Probandenversuche . . . . . | 35 |

2.1. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von Methaqualon aus Urin . . . . . 36

2.2. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von Haloperidol aus Urin . . . . . 42

2.2.1. Versuche mit der Reinsubstanz . . . . . 42

2.2.2. Probandenversuche . . . . . 43

2.3. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von ATOSIL$^{R}$ aus Urin . . . . . 48

2.3.1. Versuche mit der Reinsubstanz . . . . . 48

2.3.2. Probandenversuche . . . . . 49

2.4. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von NEUROCIL$^{R}$ aus Urin . . . . . 54

2.4.1. Versuche mit der Reinsubstanz . . . . . 54

2.4.2. Probandenversuche . . . . . 55

C. Zusammenfassung . . . . . 61

D. Literatur . . . . . 64

## A. Einleitung

Der Rauschmittelmißbrauch der Jugendlichen in der Bundesrepublik Deutschland stellt ein ernstes Problem dar. Er ist häufig ein Symptom für unbewältigte persönliche oder soziale Konflikte und damit Zeichen einer psychosozialen Störung der Persönlichkeit.

Junge und erwachsene Menschen sehen sich heute einem vielfältigen Angebot von Drogen gegenüber. Zur Beruhigung oder Anregung, zur Erlebniserweiterung oder zur persönlichen Konfliktbewältigung wird oft unbedacht und unverantwortlich zu Drogen gegriffen. Von den Arzneimitteln werden vor allem Schmerz- und Beruhigungstabletten, Schlaf- und Aufputschmittel mißbräuchlich verwendet.

Eine Gefahr des Drogenkonsums ist die Möglichkeit, von einem auf das andere Mittel umzusteigen. Drogenabhängige versuchen auf sedierende oder hypnotisch wirkende Medikamente auszuweichen, wenn die Beschaffung von Rauschdrogen nicht gelingt. Der zeitweilige Ersatz von Heroin durch Methaqualon, das überdosiert bis zu 2,5 g (Normaldosis 250-500 mg) genommen wird, ist in der Rauschgiftszene selbst und als Überbrükkungshilfe bekannt.

Der häufige Abusus mit Medikamenten führt in zahlreichen Fällen zur Abhängigkeit oder zur Suche nach noch wirksameren Drogen, weil diese "stärkere Wirkungen" haben. Während in der jugendlichen Drogenszene ein Trend zu den sogenannten harten Drogen beobachtet werden kann (Heroin und Kokain),

führt die übermäßige und leichtfertige Anwendung von Schlaf-, Schmerz- und Beruhigungsmitteln bei Erwachsenen ebenfalls zu einer Abhängigkeit von derartigen Substanzen. Auch wenn die Einsicht in das fehlerhafte Verhalten bei vielen Drogenkonsumenten vorhanden ist, gelingt es ihnen dennoch selten, den Drogenmißbrauch zu unterlassen.

Hat sich der Abhängige zu einer Entziehungskur entschlossen, dann ist in der Regel die Einweisung in eine Fachklinik erforderlich. Dort wird mit dem radikalen Drogenentzug die Entgiftung des Körpers eingeleitet. In der Regel kommt es dabei zu Entzugserscheinungen wie Angstzuständen, Wahnvorstellungen, Erbrechen, massiven Verdauungsstörungen, Kreislaufstörungen und Schlaflosigkeit. Diese Entzugssymptome machen eine kreislaufstützende, sedierende Therapie erforderlich.

Der verantwortlich handelnde Arzt muß stets mit dem Versuch seines Patienten, sich auf allen möglichen Wegen Drogen oder deren Ersatzstoffe zu beschaffen, rechnen. Vor allem in der Phase nach der körperlichen Entgiftung ist wegen der dem Patienten dann eingeräumten größeren Freiheiten im Zuge der psychotherapeutischen Behandlung eine stichprobenartige Kontrolle von Blut- oder Urinproben auf nicht verordnete Drogen oder Medikamente erforderlich.

Bei der Analyse der Urin- oder Blutproben dieser Patienten kommt es häufig zu Überlagerungen von verordneten und nichtverordneten Substanzen sowie der jeweiligen Metaboliten.

Aufgabe des Untersuchers ist es, Analysenverfahren zu entwickeln, die einen sicheren Nachweis bestimmter Substanzen auch bei möglichen Überlagerungen gestatten.

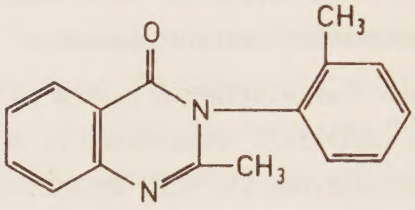
Die ständig wechselnde Drogenszene macht es aber erforderlich, immer wieder neue mögliche Kombinationen von Pharmaka aufzudecken und auftretende Störungen zu beseitigen.

So hat die mißbräuchliche Anwendung von Methaqualon allein oder in Kombination mit Analgetika, koffeinhaltigen Getränken und Alkohol eine Verbesserung der Nachweismethode dieser Substanz in Urinproben wünschenswert gemacht.

Im Probenmaterial des toxikologischen Labors im Institut für Rechtsmedizin kamen zahlreiche Urinproben, in denen diese Substanz neben Phenothiazinen wie z.B. ATOSIL$^{R}$ und NEUROCIL$^{R}$, aber auch HALOPERIDOL$^{R}$ enthalten war, zur Untersuchung.

1. Das Chinazolonderivat Methaqualon = REVONAL$^{R}$

Methaqualon = 2-Methyl-3-O-tolyl-4(3H)-chinazolon




$C_{16}H_{14}N_2O = 250,3$

1.1. Chemische Eigenschaften:

Methaqualon (M) ist ein weißes, kristallines Pulver vom Schmelzpunkt 115°C. Schwerlöslich in Wasser (1:0,0004). Löslich in Alkohol (1:0,11), Chloroform (1:0,61), Essigester (1:0,27).

Nach CURRY läßt sich M. aus Äther extrahieren. Aus Chloroform mit 50% $H_2SO_4$ ist M. vollständig extrahierbar. Das Hydrochlorid von M. (Schmelzpunkt ca. 240°C) ist in Wasser unlöslich, löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. In siedender Salzsäure ist M. relativ stabil (v.GELDMACHER-MALLINCKRODT u. MANG). Nach salzsaurer Hydrolyse wurden von M. als Zersetzungsprodukte nur geringe Mengen von o-Toluidin, Anthranilsäure und Essigsäure gefunden (ZALINSKI, PATEL).

Handelsformen:

REVONAL$^{R}$, DORMIGOA$^{R}$, DORMUTIL$^{R}$

Kombinationspräparate: MANDRAX = 250 mg M. + 25 mg Diphenylhydramin, NORMI-NOX.

Darreichungsformen:

Tabletten zu je 200 mg M.

Dosis: 0,2 - 0,4 g (Schlafdosis)

0,085 mg Tagesdosis als Sedativum

1.2. Verwendung:

M. wird als mittellang wirkendes barbituratfreies Sedativum und Hypnotikum verordnet. Im Jahre 1955 fanden die indischen Forscher GUJRAL und Mitarbeiter, daß gewisse Chinazolonderivate sedative Wirkung haben, aber nicht gegen Malaria wirken. Das 3-Methyl-o-tolyl 4 (3H)chinazolon erwies sich hierbei als besonders aktiv. Klinische Untersuchungen von RAVINA und PLOUHY bewiesen die Brauchbarkeit des M. als Schlafmittel, wonach das Präparat 1960 Eingang in die Therapie fand. Es ist rezeptpflichtig.

Neben der therapeutischen Nutzung wird bei M. zunehmend jedoch eine mißbräuchliche Verwendung beobachtet. Es verstärkt die Wirkung von Alkohol und Opiaten und wird daher von Drogenabhängigen auch in diesem Sinne gebraucht. Da dem M. eine aphrodisierende Wirkung zugeschrieben wird, hat es in den USA den Ruf "lovers drug" erhalten.

MADDEN beschrieb 1966 4 Suchtfälle.

Ebenfalls 1966 wurde von MARTIN die psychische Abhängigkeit von M. diskutiert. EDWARD und PRIEST (1967) berichteten

über einen Suchtfall mit M., der mit Delirium tremens einherging. MC CLURE, 1968, berichtete über den M.-Mißbrauch in einer Suchtklinik. M. wurde vor allem am Tage benutzt, wenn keine anderen Mittel beschafft werden konnten.

1.3. Der Metabolismus:

Der Metabolismus von M. wurde von einer ganzen Reihe von Autoren studiert und zahlreiche Methoden wurden entwickelt. M. aus Plasma, Urin und Geweben zu isolieren. EBERHARDT, FREUNDT und LANGBEIN fanden 1962 vier Metaboliten des M im Urin beim Menschen. COHEN, FONT DU PICARD und BOISSIER (1962) und COHEN, WEPIERRE, FONT DU PICARD und BOISSIER (1965) benutzten $C^{14}$-markiertes M. und studierten dessen Verteilung und Metabolismus in Mäusen.

AKAGI, OKETANI, TAKADA, FUGA und YAMANE (1963) erforschten den Metabolismus bei Ratten, Kaninchen und Menschen. GELDMACHER und MALLINCKRODT berichteten 1963 über drei Vergiftungsfälle mit M. und die Verteilung von M. in Urin, Fettgewebe und verschiedenen Organen. 1964 bestimmten PRABHU und ZAROSLINSKI die Halbwertszeit von Methaqualon. NOWAK, SCHORRE und STRULLER geben die Halbwertszeit aller Metaboliten des M. mit 15-10 Stunden an (1966), und sie zeigen, daß der Hydroxylierungsschritt große Bedeutung besitzt und die Masse der Metaboliten des M. in der Leber mit Gluconsäure verestert und dann schließlich über die Niere als Glucuronide ausgeschieden werden. HASSLER und KÖPF isolierten 1966 13 renal ausgeschiedene Produkte. Diese Studien zeigten, daß die Biotransformation des M. weitgehend oxi-

dativer Natur ist, die eigentliche Struktur des M. dabei kaum verändert wird. Die Methylgruppen in 2'-Stellung werden hydroxyliert. Nach PREUSS, HASSLER und KÖPF (1973) ist zusammenfassend festzustellen, daß nach Gabe von M. fünf Hauptmetaboliten im Urin erscheinen.

1). 2-Methyl-3-(3'-hydroxy-2'-methyl-phenyl)-4(3H)-chinazolon
2). 2-Methyl-3-(4'-hydroxy-2'-methyl-phenyl)-4(3H)-chinazolon
3). 2-Methyl-3-(2'-methylphenyl)-6-hydroxy-4(3H)-chinazolon
4). 6-Hydroxy-2-methyl-3-(3'-hydroxy-2'-methyl-phenyl)-4(3H)-chinazolon
5). 2-Methyl-3-(2'-methyl-4'-hydroxy-5'-methoxyphenyl)-4(3H)-chinazolon

Die Zahl aller Ausscheidungsprodukte ist jedoch größer; es muß dabei berücksichtigt werden, ob die Substanzen nach der Behandlung mit Säuren oder Basen oder direkt aus dem Urin extrahiert wurden. Der Anteil von ungepaarten Metaboliten liegt bei 1-3%. Da M. sehr lipophil ist, reichert es sich schnell im Fettgewebe an. Daher sind die Plasmaspiegel von M. relativ gering. Sie betragen bei leichten Vergiftungen 0,2-2,0 mg%, bei schweren Vergiftungen 0,5-3,0 mg% (LAWSON und BROWN 1966, MAEHLY und BONICHSEN 1966).

Diese breitgefächerten Werte zeigen unterschiedliche individuelle Empfindlichkeiten sowie Mehrtoleranz bei Gewöhnung an.

## 1.4. Bisher angegebene Nachweismethoden

Für den Nachweis von M. als Substanz und aus Körperflüssigkeiten werden zahlreiche, sehr unterschiedlich arbeitende Nachweismethoden in der Literatur beschrieben.

Die sehr aufwendigen Verfahren des Nachweises von M. mit Hilfe der Massenspektroskopie (BLOMQUIST) oder der NMR-Spektrometrie (BOHN und PREUSS) sind von wissenschaftlichem Interesse, verbieten sich aber bei der Routineanalyse wegen ihres hohen apparativen (und finanziellen) Aufwandes.

NATARAJAN, PREUSS und Mitarbeiter bedienen sich der IR-Absorption zur Identifizierung.

Ohne großen apparativen und zeitlichen Aufwand ausführbar dagegen ist der papier- oder dünnschichtchromatographische Nachweis von M. und seinen Metaboliten (WOLLMANN und SCHULZ, LEACH und TOSELAND, MIZAI und BONNICHSEN).

Dünnschichtchromatographie:

Nach SLEEMAN, CELLA, HARVEY und BEACH ist der dünnschichtchromatographische Nachweis die schnellste und leichteste Methode zur Erkennung von M. Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, die Möglichkeiten eines sicheren Nachweises von M. neben Phenothiazinen und Haloperidol im Rahmen des von BREITER angegebenen Verfahrens zur Screening-Analyse von Arzneimitteln im Urin zu prüfen.

Nur wenige Medikamente werden unverändert vollständig mit dem Urin ausgeschieden. Die überwiegende Mehrzahl der in den Organismus aufgenommenen Pharmaka wird metabolisiert

und die gebildeten Metaboliten an Glucuronsäure gepaart oder ungepaart renal ausgeschieden.

Die Konjugate mit Glucuronsäure sind dünnschichtchromatographisch nur sehr schwer zu trennen. Deshalb ist eine Spaltung der Addukte für die Auftrennung und Identifizierung sehr vorteilhaft. Die Spaltung kann entweder enzymatisch mit Hilfe der Glucuronidase und Sulfatase (WARNER, BEYER, KLING, SLEEMAN und Mitarbeiter) erfolgen, oder durch Kochen mit verdünnter Mineralsäure vorgenommen werden. Das enzymatische Verfahren ist sehr zeitaufwendig (12 h und mehr), liefert aber durch den Hydrolysenschritt chemisch nicht weiter veränderte Spaltprodukte. Wesentlich rascher kann die Spaltung durch Kochen z.B. mit Salzsäure erzwungen werden. Die dafür vorgeschlagenen Verfahren sind hinsichtlich angewandter Säuremengen, Hydrolysedauer und Temperatur sehr unterschiedlich. KÜHN und KEIL, BEYER, PREUSS und Mitarbeiter, COHEN und Mitarbeiter, BÄUMLER und RIPPSTEIN hydrolisieren bei pH 1, die Temperatur liegt zwischen 80 und 120°C, die Hydrolysedauer reicht von 15 min. bis zu 12 h.

GOUDIE und BURNETT führen die Hydrolyse wie folgt durch: 10 ml Harn werden mit 2 ml 10%iger, wäßriger Natriumperjodatlösung versetzt und 30 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 1 ml konz. Ammoniak zugesetzt und 3 mal mit Äther extrahiert. GELDMACHER, MALLINCKRODT und MANG stellten fest, daß die Metaboliten-Ausbeute auf das Doppelte gesteigert wird, wenn bei nur kurzer Hydrolysedauer mit starkem Überschuß an HCl gearbeitet wird. Dabei werden 10 ml Urin mit 70 ml 35%iger HCl in einem Erlenmeyerkolben 6 min. über einer Flamme gekocht.

Die Extraktion der Spaltprodukte ist sowohl aus schwach saurer wie aus schwach alkalischer Lösung möglich. Extrahiert werden kann mit reinem Lösungsmitteln wie Chloroform, Diäthyläther, Dichloräthan und n-Hexan oder auch mit Lösungsmittelgemischen wie Chloroform-Isopropanol 3:1 und Dichlormethyl-Isopopanol 85:15.

Die zu extrahierende Lösung darf nicht zu stark alkalisch sein, da die M.-Metaboliten mit einer phenolischen OH-Gruppe schwer extrahierbare Phenolate bilden (NOWAK, SCHORRE). Es wird daher von oben genannten Autoren eine Extraktion im schwach sauren oder nur schwach alkalischen Bereich (pH 3-5/ pH 7-8) unter Verwendung von polaren Lösungsmitteln vorgeschlagen.

Eine Übersicht über die verschiedenen Fließmittel und Trägermaterialien wird in der Tabelle 1 gegeben:

| Trägermaterial | Fließmittel | Autoren |
|---|---|---|
| Kieselgel G (Merck) | Äther | GELDMACHER, MALLINCKRODT, MANG |
| | Chloroform : Aceton 9 : 1<br>Methanol<br>n-Butanol : Eisessig : Wasser 5 : 1 : 4 | AHREND, TIESS |
| | Cyclohexan : Propanol 1 : 1 | SATOH |
| Kieselgel G / UV<br>(Macherey-Nagel & Co.) | Methanol : konzentr. $NH_3$ 50 : 1 | BONNICHSEN, MAEHCY |
| Kieselgel HF 254 (Merck) | Chloroform : Aceton 4 : 1 | BÖSCHE, J. |
| Kieselgel DF 5 (Camag) | Essigsäureäthylester : Chloroform : Äthanol<br>35 : 10 : 5 | GONECEA, FERGUSON |
| Kieselgel 60 F 254<br>(Merck) | Petroläther : Dioxan : Aceton : 25%ige $NH_3$ Lösg.<br>30 : 30 : 30 : 10 | BREITER |
| | Chloroform : Aceton 80 : 20 | |
| | Benzol : Chloroform : Eisessig<br>20 : 80 : 10 | GRAVEY, JAIN |
| | Äthanol : Methanol : konzentr. $NH_3$<br>170 : 20 : 10 | |
| Kieselgel F 254 (Merck) | Chloroform : Aceton : 25%ige $NH_3$ Lösung<br>50 : 50 : 2 | NOVAK, SCHORRE U. MITORB |
| | Essigsäureäthylester : Methanol :<br>25%ige $NH_3$ Lösung 85 : 15 : 5 | SLEEMAN, CELLA, HORVEY |
| | Chloroform : Aceton : 25%ige $NH_3$ Lösung<br>50 : 50 : 2 | |
| | Äther | |

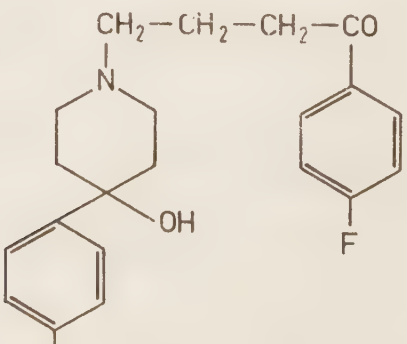
Die Sichtbarmachung des M. bzw. seiner Metaboliten ist bei 254 nm durch ihre Fluoreszenzlöschung möglich. Mit Dragendorff-Reagenz färben sich alle Verbindungen orange bis rot (PREUSS und Mitarbeiter, NOVAK und Mitarbeiter, GOUDIE und BURNETT, v.GELDMACHER-MALLINCKRODT und HANG). Wird dann mit wäßriger 5% Eisen IIIchloridlösung nachgesprüht, tritt eine Farbvertiefung ein. Dabei färben sich auch eventuell vorhandene Metaboliten von Marcumar an.

Mit Kaliumjodoplatinatlösung tritt eine Anfärbung zwischen blau-rot und braun auf (SLEEMAN, CELLA, HARVEY und GOUDIE und BURNETT). Phenolische Metaboliten färben sich unterschiedlich mit Eisen III-Chlorid/Kaliumhexacyanoferrat (III)-Lösung, diazotisierter Sulfanilsäure und mit Echtblausalz-B-Lösung an.

2. Das Butyrophenon Haloperidol = HALOPERIDOL$^{R}$

Haloperidol= [-4-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidinol]-p-fluorobutyrophenon

$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ = 375,9




$C_{21}H_{23}ClFNO_2 = 375,9$

2.1. Chemische Eigenschaften:

Haloperidol (H) ist ein weißes fein-kristallines Puder.
Schmelzpunkt 147-149°C.
Löslichkeit: Unlöslich in Wasser, löslich 1:55 in Äthanol, 1:200 in Äther, 1:15 in Chloroform.
Extraktion: Haloperidol wird aus wäßrigen alkalischen Lösungen mit organischen Lösungsmitteln extrahiert.
Handelsformen: HALOPERIDOL$^{R}$, HALDOL$^{R}$, SERENASE$^{R}$
Darreichungsformen: Ampullen, Tropfen und Tabletten

2.2. Verwendung:

Haloperidol, chemisch ein Butyrophenon, gehört zur Gruppe der "major tranquilizers" und wird seit zwei Jahrzehnten in der Behandlung von psychischen Krankheiten als Neuroleptikum verwandt. Als Antemetikum hat es sich ebenfalls bewährt. Obwohl schon lange eingeführt (1957), ist H. immer noch ein wichtiges und weit verbreitetes Neuroleptikum mit starker antipsychotischer Wirkung und mildem sedativem Effekt (DI MASCIO).

Als Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Bewegungsstörungen und Muskelsteife bei Überdosierung bekannt.

Eine Studie von FORSMAN und ÖHMAN zeigt, daß zur therapeutischen Nutzung ein Serumspiegel von 2-4 ug/ml erreicht werden sollte. CRESSMAN, BIANCHINI und SLOTNIK verwandten tritiummarkiertes H. zur genaueren Bestimmung von Plasmaspiegeln.

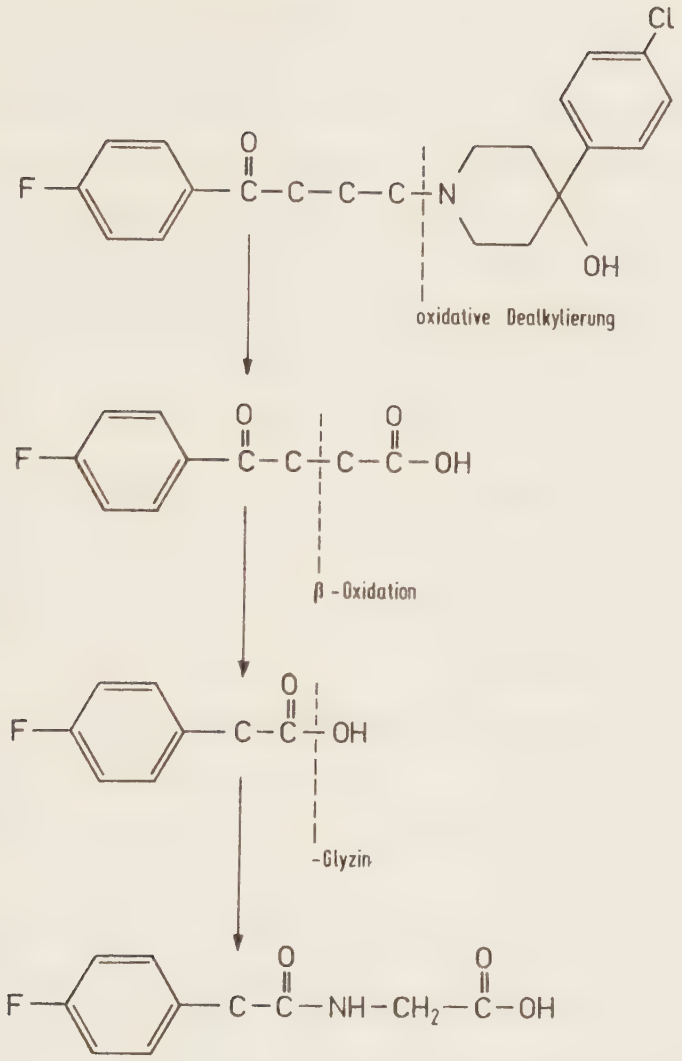
Die Serumhalbwertszeit von H. liegt bei 13-23 h bei intravenöser Applikation, bei der oralen Anwendung entsprechend

länger. Nach oraler Einnahme von H. konnten Serum-Maxima nach 3-6 h festgestellt werden. Dann zeigte die Serumkonzentrationskurve einen stetigen exponentiellen Abfall. Dieser wird durch die entero-hepatische Rezirkulation erklärt.

H. ist eine gut lipidlösliche Substanz, ihr Protein-Bindungsvermögen liegt bei 92% (ERNEBO 1961, BORGA 1969).

2.3. Der Metabolismus:

Der Metabolismus und die Ausscheidung von H. beim Menschen sind noch nicht vollständig geklärt. Im Rattenversuch wurde das H.-Molekül durch oxidative Dealkylierung gespalten; es resultierten hydrophile Fluorocarbonsäuren, die dann mit Glyzin konjugiert werden (BROWN 1967, SOUDIJU 1967). Wird die -C-C-C-N-Struktur gespalten, verliert das H. seine pharmakologische Wirkung; aktiv ist also nur die Reinsubstanz. FORSMAN isolierte Fluorobenzoylpropionsäure und Fluorophenylharnsäure als Haloperidolmetaboliten. So wird als Vorschlag zum biologischen Abbau von H. folgendes Modell vermutet:




Wegen des Zusammenhangs der Plasma-Konzentrationen mit der klinischen Aktivität, sowie zur Erreichung gezielter und anhaltender Dosierungen ist die Bestimmung der Plasma-Spiegel von H. von großer Bedeutung. Für die Routinebestim-

mungen genügt im allgemeinen der qualitative Nachweis von H. aus dem Urin. Hierbei kann auf die komplizierten Analysenschritte, die der quantitative Nachweis erfordert, verzichtet werden. Aber es ist wichtig, ein schnelles und unkompliziertes Nachweisverfahren zur Hand zu haben. H. findet wegen seiner potenzierenden Wirkung gegenüber Opiaten und auch Barbituraten nicht nur im medizinischen Bereich, sondern auch in der Drogenszene Verwendung.

2.4. Bisher angegebene Nachweismethoden:

Haloperidol kann sowohl
durch UV-Absorptionsspektrometrie
durch Massenspektrometrie
durch Infrarotspektrometrie
durch Gaschromatographie
sowie dünnschicht- und papierchromatographisch
nachgewiesen werden.

Da nach FORSMAN H. nicht konjugiert wird, erübrigt sich beim Nachweis aus Urin der Hydrolyseschritt.

Die Extraktion von H. kann nach FORSMAN aus Blut, Serum und Urin erfolgen. Die quantitative Bestimmung von H. im Serum wird durch eine gaschromatographische Methode vorgenommen (FORSMAN 1974). Die Präzision dieser Methode belief sich bei Plasma-Spiegeln von 0,5-10,0 ng/ml Serum auf $\pm$ 8,3%. Chlorsubstituiertes H. wurde dabei als Standard verwandt.

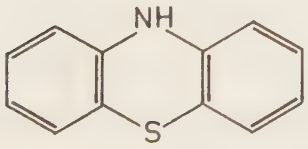
Saure H.-Metaboliten wurden aus angesäuerten Urinproben mit Diäthyläther extrahiert, durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelschichten im Fließmittelsystem

n-Hexan/Isoamylalkohol/Diäthylamin 95:5:0,1 oder durch präparative Gaschromatographie auf Polyestersäulen HJ-EFF-8-BP in einem Perkin-Elmer Gaschromatograph getrennt. Die so erhaltenen Metaboliten konnten dann durch Massenspektrometrie identifiziert werden (FORSMAN).

SMITH führte den qualitativen Nachweis von H. dünnschichtchromatographisch durch. Er verwandte Kieselgel-G-Platten (Merck), entwickelte diese in verschiedenen Fließmittelsystemen und machte mit Jodoplatinat-Spray die H.-Metaboliten sichtbar.

In der Literatur sind vorwiegend gaschromatographische Verfahren zum Nachweis von H. beschrieben. Die Biotransformation wurde eingehend nur im Tierversuch (Ratten)studiert.

3. Die Phenothiazinderivate ATOSIL$^{R}$ und NEUROCIL$^{R}$ = Promethazin und Levomepromazin




PHENOTHIAZIN $C_{12}H_9NS = 199,3$

3.1. Chemische Eigenschaften:

Phenothiazin (Ph) ist ein graues Pulver, das langsam an der Luft oxidiert und nachdunkelt, wenn es dem Licht ausgesetzt wird.

Löslichkeit: Die Phenothiazine sind in Wasser schwer löslich, löslich in Äthanol und gut löslich in Chloroform. In den Handelsformen liegen meist die wasserlöslichen Hydrochloride vor.

Handelsformen:

Verbindungen mit offener basischer Seitenkette:
VEROPHEN$^{R}$, ATOSIL$^{R}$, MEGAPHEN$^{R}$, NEUROCIL$^{R}$, PSYQUIL$^{R}$
Piperidylverbindungen: PACATAL$^{R}$, MELLERIL$^{R}$
Piperazinylverbindungen: TAXILAN$^{R}$, DECENTAN$^{R}$, RANDOLECTIL$^{R}$
Darreichungsformen: Meist Tabletten oder Dragees zu 25 mg, und Saft
Dosis: 25-50 mg Atosil und Neurocil, 3-4 x täglich

3.2. Verwendung:

Die Phenothiazinderivate gehören zu den am häufigsten gebrauchten Medikamenten. Obwohl früher als Antihistaminika eingesetzt, werden sie heute hauptsächlich zur Behandlung psychischer Krankheiten verordnet. Da ungefähr 30 verschiedene Phenothiazine verfügbar sind, bilden sie die größte Gruppe engverwandter Pharmaka.

ATOSIL$^{R}$ und NEUROCIL$^{R}$ werden als Neuroleptika mit vielseitiger Wirkung auf das ZNS angewandt. Beide Medikamente wirken dämpfend und beruhigend sowie schlafauslösend und regulierend auf die Steuerung der inneren Organe. (Psychovegetative Entkoppelung.)

Sie sind weiterhin häufig gebrauchte Pharmaka bei Entziehungskuren von Alkoholikern und anderen Suchtkranken. Auch bei Erbrechen, schwerem Singultus, Asthma bronchiale, Kreislaufstörungen und Pruritus haben sich Phenothiazine bewährt. Zur Prämedikation bei Narkosen werden sie ebenfalls verabreicht.

Die den Neuroleptika zukommende Wirkung auf die Psyche, das ZNS und das vegetative System sind mitbedingt durch die Hemmung der Funktionen des tekto-retikulären Systems, des Thalamus und der Area postrema. Sie besitzen eine anticholinerge adrenolytische und Antihistaminwirkung.

Die Phenothiazine verstärken die Wirkung zahlreicher zentraldämpfender Substanzen, z.B. der Opiate, Barbiturate, des Alkohols und anderer Sedativa.

Nebenwirkungen:
Die Phenothiazine bewirken oft eine Hypotonie sowie Störungen der unbewußten autonomen Bewegungen. Daher können sie die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen.

Da die Toxizität von Ph. nicht gering ist, haben Überdosierungen bei Kindern zu schweren haemolytischen Anämien geführt. Auch bei vorhandenen Leberschädigungen sollten sie nicht verordnet werden.

3.3. Metabolismus:

Der Metabolismus und die Ausscheidung von Phenothiazinderivaten sind noch nicht endgültig geklärt. CLARKE gibt an, daß 30-50% der Ph. den Gastro-Intestinaltrakt unverändert passieren. Ein weiterer Teil wird im Gastro-Intestinaltrakt

in Ph.-Sulfoxide überführt, welche im Pfortadersystem absorbiert, zur Leber transportiert und dort in Leuko-Ph. und Leukothionole umgewandelt werden. Diese Derivate werden über die Nieren ausgeschieden und sind, wenn sie der Luft ausgesetzt werden, dann für die rote Farbe des Urins verantwortlich. Die Färbung verstärkt sich bei Stehen des Urins an der Luft (Oxidation).

Im Tierversuch (Schaf) konnte eine Ausscheidungsrate von 80% (Ph.-Metaboliten) ermittelt werden, der Verbleib der restlichen 20% blieb ungeklärt.

HETZEL hat Auffindungswerte von 55-100% gefunden; für Prometazin = ATOSIL$^{R}$ 82-100%.

HALIM, AFIFI und WAY geben an, daß im Tierversuch mit Levomepromazin = NEUROCIL$^{R}$ weniger als 1% unverändert im Urin ausgeschieden wird (Ratten und Mäuse). Im Rattenurin wurden 10 Metaboliten gefunden, 5 davon waren Sulfoxide, 5 phenolische Derivate. Die größere Menge bestand dabei aus den phenolischen Derivaten und ihren Glucuronsäurekonjugaten. Theoretisch sind 168 Ph.-Metaboliten denkbar, 20 wurden beim Chlorpromazin nachgewiesen.

Die Vielzahl der Ph.-Metaboliten, die sowohl im sauren als auch im basischen Extrakt vor und nach der Hydrolyse anfallen, erschweren naturgemäß den chromatographischen Nachweis anderer Pharmaka.

### 3.4. Bisherige Nachweismethoden von Phenothiazinen:

In den letzten Jahren haben zahlreiche pharmakologische Untersuchungen ergeben, daß Ph.-Derivate sich durch vielsei-

tige Wirkungen auszeichnen. Als Folge der breiten Indikationsgebiete sind eine große Zahl von Ph. in den Arzneischatz aufgenommen worden. Das erklärt das große Interesse, welches der Analytik dieser Stoffklasse zukommt.

Um Pharmaka aus Vollblut, Plasma, Gewebshomogenaten oder Urin nachzuweisen, müssen die Originalsubstanzen oder ihre Metaboliten zunächst aus den vorliegenden Proben extrahiert werden.

Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über unterschiedliche in der Literatur beschriebene Extraktionsmethoden.

Tab. 2

## Übersicht über Extraktionsverfahren

| Extraktion aus | Hydrolyse | Extraktion bei | extrahiert wurde mit | Autoren |
|---|---|---|---|---|
| Urin | ja | alkalischem Milieu | n-Heptan, Isoamylalkohol, Reextraktion d. organischen Phase mit 0,1N HCl | SALZMAN und BRODIE |
| Urin | ja (enzymatisch) | alkalischem Milieu | Isobutanol | NADEAU und SOBOLEWSKI |
| Urin | nein | pH 9 - 9,5 | Dichlormethan | BOLT und FORREST |
| Plasma | nein | alkalischem Milieu | n-Heptan / Isoamylalkohol | CURRY |
| Urin, Plasma | nein | pH 9 | Äthylendichlorid : Isoamylalkohol 40 : 1 | COCHIN und DALY |
| Urin | nein | alkalischem Milieu | Chloroform, n-Heptan Reextraktion d. organischen Phase mit 1N $H_2SO_4$ | TOMPSETT |
| Urin, Serum | nein | pH 9 | n-Heptan Reextraktion d. organischen Phase mit 6N HCl 2x | HAUX und NELSON |
| Blut, Urin, Gewebshomogenate | ja | pH 9 | n-Heptan | WALACE und BIGGS |
| Urin | nein | pH 1 | Chloroform 2x | EBERHARDT und FREUNDT |
| Urin | nein | saurem Milieu | NaOH 5% + Äther, Chloroform | E.STAHL |
| Urin | nein | saurem und alkalischem Milieu | Äthylacetat, Dichloräthan / Amylalkohol 9 : 1 | GADAMER |

Zur Identifikation der Ph. werden
Photometrische Methoden,
die UV-Spektrophotometrie,
die Gas-Flüssigkeitschromatographie,
die Spektrofluorometrie
und die Dünnschichtchromatographie (Papierchromatographie) herangezogen.

Als Vorprobe in frischem Urin eignet sich das von FORREST eingeführte FNP-Reagenz, das beim Vorhandensein von Ph. bzw. eines Teiles der Abbauprodukte lebhafte Färbung von meist blau-violetten, aber auch rot und orangeroten Tönen erzeugt. Die erwarteten Farbumschläge müssen innerhalb von 10 sec. auftreten. Nach längerer Zeit auftretende Farbänderungen sollten nicht zur Diagnostik herangezogen werden. 25% Fehldiagnosen wurden von BROWNSTEIN und ROBERGE in ihren Ausführungen über den FNP-Test beschrieben.

Die Photometrie und die UV-Spektrophotometrie (NADEAU und SOBOLEWSKI, BOLT und FORREST, NEVE, ZEHNDER und TANNER, HAUX und NATELSON, LUCAS, CURRY, WALACE und BIGGS, KORCZAK-FABIERKIEWICZ, KOFOED, ROBINSON) haben einen Mangel an Selektivität und Spezifität. Ihr Nachteil liegt darin, daß eine Differenzierung zwischen verschiedenen Ph. kaum gelingt.

Die Gas-Flüssigkeitschromatographie (PARKER, ANDERS und MANNERING, FONTAN und JAIN, KOFOED und FABIERKIEWICZ, JAIN und KIRK, CURRY, CURRY und MOULD, HAMMAR und HOLMSTEDT) entwickelte sich in den letzten Jahren zu einer empfindlichen, zuverlässigen und vielseitigen Arbeitsmethode in der

forensischen Analytik. Schwierigkeiten bereiteten bei der Elution manchmal die Ph.-Sulfoxide.

Die Spektrofluorometrie (RAGLAND, UDENFRIEND, MELLINGER und KEELER, KINROSS-WRIGHT) ist eine zuverlässige und relativ leicht zur quantitativen Bestimmung einsetzbare Methode. Bis zu einem gewissen Grade ist offensichtlich auch die Differenzierung der Ph. möglich. Ein Nachteil besteht bei der Aufarbeitung von faulendem Leichenmaterial, weil bei der Fäulnis eine hohe Hintergrundmatrix entsteht. Schwierigkeiten bereitet auch die Analyse kleiner Mengen einzelner in 2-Stellung substituierter Ph.

Der prinzipielle Vorteil beim dünnschichtchromatographischen Nachweis liegt in der Möglichkeit viele der gebräuchlichen Ph. trennen und identifizierung zu können. Für den Nachweis eignen sich besonders Proben von Urin- und Mageninhalt, weil davon ausgegangen werden kann, daß in diesen die Ph. in relativ hohen Konzentrationen vorliegen. Neben der einfachen Handhabung liegen die Vorteile des dünnschichtchromatographischen Nachweises in dem geringen Zeitbedarf für die Probenvorbereitung und die Identifizierung.

Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über den dünnschichtchromatographischen Nachweis und die Identifikation der Ph.

## Übersicht über Fließmittel und Identifikation

| Trägermaterial | Fließmittel | Identifikation mit | Autor |
|---|---|---|---|
| Kieselgel G Plt. | 2 Fließmittelsysteme | FNP-Reagenz | SUNSHINE 1963 |
| Kieselgel Platten | 4 Fließmittelsysteme und Benzol / Dioxan / $H_2O$ 10 : 80 : 10 | $H_2SO_4$ / Äthanol 1:1 | COCHIN und DALY 1963 |
| | 3 Fließmittelsysteme | Folin-Ciocalteau-Reagenz und $H_2SO_4$ (50%) | ZINGALES 1969 |
| | | Anilin- und Bromsprays | CLARKE 1966 |
| Kieselgel GF Platten | 1 Fließmittelsystem | UV-Licht Jodoplatinat-Reagenz | KOFOED |
| | | Phosphormolybdänsäure / Eisenchlorid / HCl | KORCZAK und FABIERKIEWICZ 1970 |
| Kieselgel G Platten | Methanol / Aceton / Triäthanolamin 1 : 1 : 0,3 | UV-Licht Dragendorff-Reagenz Palladiumchloridlösung (0,5%) | BÄUMLER und RIPPSTEIN |
| Kieselgel Platten | n-Butanol / Eisessig / $H_2O$ 4 : 1 : 1 | p-Dimethylaminobenzaldehyd / $H_2SO_4$ / Eisenchloridreagenz | NÜRNBERG |
| Kieselgel G Platten | Pyridin / Petroläther / Methanol 1 : 4,5 : 0,1 | $H_2SO_4$ / Äthanol 9:1 Perchlorsäure, Eisen III Chlorid-Lösung (10%), Phosphormolybdänsäure | EBERHARDT und FREUNDT 1963 |
| | 4 Fließmittelsysteme | Formalin / $H_2SO_4$ | AWE und SCHULZE |
| | 1.) Benzol / Aceton / Ammoniak (25%) 50 : 10 : 5<br>2.) Benzol / Äthanol / Ammoniak (25%) 50 : 10 : 5 | Dragendorff-Reagenz, Kaliumpermanganatlösung (0,05%) $H_2SO_4$ / Äthanol 1 : 10 | PAULUS, KOCH und KEYMER |

B. Eigene Versuche

1. Methodik der Extraktion und dünnschichtchromatographische Trennung der Extrakte

1.1. Extraktion

Die Urinproben der einzelnen Probanden, die REVONAL$^{R}$, HALOPERIDOL$^{R}$, ATOSIL$^{R}$ oder NEUROCIL$^{R}$ eingenommen hatten, wurden nach folgendem Schema aufbereitet:

Methode $a_1$:
10 ml Urin und 10 ml 25% HCl wurden in einem nicht gefetteten 50 ml Schliffkolben, der an einen Rückflußkühler angeschlossen war, langsam in kochenden Wasserbad erhitzt und 15 min. bei Siedetemperatur gehalten. Dann wurde der Kühler abgenommen, der Kolben in Eiswasser abgekühlt und langsam mit 10N NaOH unter Rühren auf pH 9 eingestellt. Die wieder abgekühlte Lösung wurde darauf mit dem 1,2fachen Volumen eines Gemisches von Dichlormethan-Isopropanol = 85:15 3 mal extrahiert, die organischen Phasen abgetrennt und vereinigt, mit wenig wasserfreiem $Na_2SO_4$ (Spatelspitze) getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde nach Lösen in 50 ul Chloroform auf den Startpunkt der Dünnschichtplatte aufgetragen.

Methode $a_2$:
20 ml Urin und 10 ml konz. Salzsäure wurden 60 min. im kochenden Wasserbad hydrolisiert. Die Extraktion erfolgte

nach Einstellen auf pH 4,5 mit 10N NaOH durch 3maliges Ausschütteln des abgekühlten Reaktionsgemisches mit peroxidfreiem Äther.

Methode $b_1$:
20 ml Urin wurden bei pH 1 (HCl) 1 mal mit 40 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase mit 5 ml 0,2N NaOH gewaschen, darauf $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert und auf einem Wasserbad bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in 50 ul Äthanol gelöst und auf zwei Kieselgelplatten aufgetragen.

Methode $b_2$:
20 ml Urin wurden bei pH 4 einmal mit 40 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert, abdestilliert, in 50 ul Äthanol gelöst und auf zwei Kieselgelplatten aufgetragen.

Methode $b_3$:
20 ml Urin wurden mit NaOH auf pH 9 gebracht, einmal mit 40 ml Chloroform ausgeschüttelt, mit $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert, abdestilliert, der Rückstand in 50 ul Äthanol gelöst und auf zwei Kieselgelplatten verteilt.

Methode $c_1$:
100 ml Urin wurden auf pH 2 gebracht (HCl), einmal mit 150 ml Chloroform extrahiert, getrocknet, filtriert, abdestilliert, der Rückstand in 100 ul Chloroform gelöst und auf Dünnschichtplatten aufgetragen.

Methode $c_2$:
100 ml Urin wurden bei pH 9 einmal mit 150 ml Chloroform

ausgeschüttelt, die Chloroformphase wasserfrei gemacht, filtriert, abdestilliert, der Rückstand in 100 ul Chloroform gelöst und auf Platten aufgetragen.

Methode $d_1$:
20 ml Urin wurden bei pH 4 dreimal mit peroxidfreiem Äther extrahiert, entwässert, eingeengt, in 50 ul Äthanol gelöst und auf zwei Kieselgelplatten aufgetragen.

Methode $d_2$:
20 ml Urin wurden bei pH 9 dreimal mit peroxidfreiem Äther extrahiert, die Ätherphasen vereinigt, getrocknet, abdestilliert, der Rückstand in 50 ul Äthanol gelöst und auf zwei Kieselgelplatten aufgetragen.

1.2. Dünnschichtchromatographie der Extrakte:

Gut gereinigte, fettfreie, trockene Glasplatten im Format 20 x 20 cm wurden mit Kieselgel G (Fa. Merck) wie folgt beschichtet:
30 g Kieselgel G wurden unter ständigem Umrühren mit einem Glasstab mit 65 ml Aqua bidest. angeschlämmt. Die dünnflüssige, homogene Masse wurde umgehend in das Dünnschichtstreichgerät der Firma Desaga eingefüllt und sofort ausgestrichen. Bis zum vollständigen Abbinden (nach etwa 4-5 min.) wurden die Platten auf der Arbeitsschablone belassen und dann in Streichrichtung gekennzeichnet, um bei den nachfolgenden Trennungen gleiche Bedingungen einhalten zu können.

Das bei der Dünnschichtchromatographie häufig zu beobachtende Randphänomen wurde dadurch vermieden, daß die Gel-

schicht in einer Breite von 7-8 mm in Laufrichtung an beiden Seiten der Platten entfernt wurde.

Die Startlinie wurde 2,5 cm vom unteren Rand der Platte entfernt gewählt. Der Abstand der Startpunkte untereinander betrug 2 cm. Bei allen Versuchen wurde eine Laufstrecke von 15 cm eingehalten.

Unmittelbar vor dem Auftragen der Substanzen wurden die Kieselgelplatten 5 min. bei 110°C. im Trockenschrank aktiviert. Beim Auftragen der Extrakte mit Mikropipetten wurde streng darauf geachtet, daß der Substanzfleck einen Durchmesser von max. 5 mm nicht überschritt.

Weiterhin wurden DC-Fertigplatten F 254 der Fa. Merck verwandt.

Als Fließmittel wurden benutzt:

Peroxidfreier Äther

Chloroform/Aceton 80:20

Essigsäure-Äthylester/Methanol:Amoniak (25%) 85:15:5

Chloroform/Methanol/Ammoniak 90:10:1

Chloroform/Äthanol/Ammoniak 80:15:5

Benzol/Aceton/Ammoniak 50:10:5

Benzol/Äthanol/Ammoniak 50:10:5

Als Sprühreagenzien wurden herangezogen:

1). Dragendorff-Reagenz

Lösung 1: 1,7 g basisches Wismutnitrat und 20 g Weinsäure wurden in 80 ml Wasser gelöst.

Lösung 2: 32 g Kaliumjodid wurden in 80 ml Wasser gelöst.

Vorratslösung: Gleiche Volumenteile der Lösungen 1 und 2 wurden gemischt.

Sprühlösung: 10 Volumenteile einer 20%igen wäßrigen Weinsäurelösung wurden mit einem Volumenteil Vorratslösung vor dem Sprühen gemischt.

2). Kaliumjodoplatinatlösung

Hexachloroplatinsäure 0,135% in $H_2O$, 1:1 mit einer 1,1% Kaliumjodidlösung gemischt.

3). $H_2SO_4$ 5% in wäßriger Lösung

4). Äthanol/$H_2SO_4$ (konz.) 9:1

5). Palladiumchloridlösung

Palladium II-chlorid 0,5% in $H_2O$

6). FNP-Reagenz

Ansatz 1: 2,5 g $FeCO_3$ auf 50 ml mit $H_2O$ Auffüllen

Ansatz 2: 36 ml $HClO_4$ und 150 ml $H_2O$

Ansatz 3: 107 ml $HNO_3$ und 45 ml $H_2O$

Das Reagenz: 15 ml Ansatz 1, 135 ml Ansatz 2 und 150 ml Ansatz 3 wurden gemischt.

7). Ehrlichs-Reagenz

4-Dimethylaminobenzaldehyd 1% Lösung in 96% Äthanol nach Behandlung 3-5 min.Räuchern mit HCl-Dämpfen.

Die Platten wurden bis zur Transparenz mit den verschiedenen Reagenzien angesprüht. Diejenigen, die mit $H_2SO_4$ 5% oder mit Äthanol/$H_2SO_4$ 9:1 angefärbt wurden, wurden 5 min. bei 100°C im Trockenschrank entwickelt. Die mit den übrigen Sprühreagenzien behandelten Platten trockneten bei Zimmertemperatur.

Ermittlung der $R_f$-Werte:

Der $R_f$-Wert ist der Quotient von Laufstrecke einer Substanz zur Laufstrecke des Fließmittels. Zur Bestimmung der $R_f$-

Werte wurde die Entfernung vom Startpunkt bis zur Substanzfleckmitte und die Entfernung der Startlinie bis zur Fließmittelfront gemessen. Der Quotient beider Werte ergibt den $R_f$-Wert.

Kennzeichnung der Ergebnisse:

\- = negativ
(+) = nur Spuren erkennbar
\+ = positiv
\+ + = stark positiv
\+ + + = sehr stark positiv

2. Probandenversuche

Nachdem in den oben beschriebenen Vorversuchen die Analysenbedingungen für die Aufarbeitung menschlicher Urinproben weitgehend festgelegt waren, mußten für die Erprobung und eventuelle Verbesserung der Methodik gezielte Versuche nach Einnahme definierter Mengen der Pharmaka REVONAL$^R$, HALOPERIDOL$^R$, ATOSIL$^R$ und NEUROCIL$^R$ angeschlossen werden. Als Versuchspersonen wurden gesunde männliche und weibliche Probanden im Alter zwischen 23 und 32 Jahren mit mittlerem Gewicht ausgesucht.

Die Probanden wurden 14 Tage vor dem Versuchstermin über den genauen Versuchsablauf aufgeklärt und gebeten, 8 Tage vor Versuchsbeginn keinerlei Medikamente einzunehmen. Die weiblichen Versuchspersonen verzichteten in der fraglichen Zeit auch auf die Anwendung von Ovulationshemmern.

Da die eingesetzten Pharmaka entweder einen stark hypnoti-

schen oder zumindest sedierenden Effekt haben, wurde der Versuchsbeginn (orale Tabletteneinnahme) auf 22.00 Uhr gelegt und morgens um 6.00 Uhr die erste Urinprobe genommen.

Die einzelnen Urinproben wurden nach Feststellung der Menge und Messung des pH-Wertes in Plastikflaschen im Kühlschrank bis zur Aufarbeitung aufbewahrt. Auf eine Konservierung konnte verzichtet werden, da die Proben innerhalb von 24 Stunden aufgearbeitet wurden. Verbliebene Reste wurden tiefgefroren bei -22°C aufbewahrt.

Das weitere Sammeln von Urinproben bei den Langzeitversuchen wurde dann beendet, wenn zwei aufeinanderfolgende Analysen ein negatives Ergebnis hatten.

2.1. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von Methaqualon = REVONAL$^{R}$ aus Urin

Insgesamt 7 Probanden nahmen an dem Methaqualonversuch teil. Sie nahmen je 2 Tabletten REVONAL$^{R}$, entsprechend 400 mg Methaqualon, ein.

Bei 2 Probanden erfolgte die Urinabnahme nach
8 h, 16 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 144 h, 168 h, 192 h, 216 h, 240 h.

Bei einem weiteren Probanden erfolgte die Urinabnahme nach 8 h, 16 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 144 h, 168 h.

Bei 4 Probanden erfolgte die Urinabnahme nach 8 h, 16 h, 24 h.

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über Alter, Geschlecht der Probanden und Gewicht sowie Abnahmezeit, Menge und pH-Wert der Urinproben an.

## Methaqualonversuche

| Name<br>Alter | Geschl.<br>Gewicht | | Urinabnahme nach<br>8 h | 16 h | 24 h | 48 h | 72 h | 96 h | 120 h | 144 h | 168 h | 192 h | 216 h | 240 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M. L.<br>26 J. | ♂<br>76 kg | Menge (ml)<br>pH | 310<br>5,8 | 186<br>5,3 | 220<br>5,1 | 300<br>5,1 | 230<br>5,2 | 210<br>5,2 | 130<br>5,1 | 260<br>5,4 | 180<br>5,7 | 250<br>5,5 | 205<br>5,7 | 190<br>5,4 |
| A. L.<br>26 J. | ♀<br>56 kg | | 240<br>5,7 | 220<br>5,9 | 150<br>5,8 | 100<br>6,0 | 220<br>6,0 | 100<br>5,8 | 230<br>5,7 | 170<br>5,4 | 200<br>6,1 | 180<br>6,2 | 210<br>5,9 | 190<br>5,7 |
| H.-F. C.<br>24 J. | ♂<br>65 kg | | 240<br>5,3 | 190<br>5,6 | 230<br>5,4 | 220<br>5,7 | 200<br>5,3 | 180<br>5,3 | 250<br>5,5 | 210<br>5,8 | 230<br>5,9 | | | |
| M. H.<br>29 J. | ♀<br>70 kg | | 180<br>5,1 | 220<br>5,3 | 210<br>5,2 | | | | | | | | | |
| J. W.<br>23 J. | ♂<br>71 kg | | 230<br>5,4 | 210<br>5,3 | 250<br>5,7 | | | | | | | | | |
| H. H.<br>32 J. | ♂<br>72 kg | | 190<br>5,2 | 210<br>5,4 | 250<br>5,7 | | | | | | | | | |
| H. G.<br>28 J. | ♂<br>70 kg | | 180<br>5,4 | 190<br>5,5 | 150<br>5,5 | | | | | | | | | |

Die Tabellen 5, 6 und 7 geben eine Übersicht über die Ergebnisse der Methaqualonversuche.

Die Urinproben wurden direkt oder nach Hydrolyse extrahiert, die Extrakte auf selbstgegossene oder DC-Fertigplatten aufgetragen und die Platten in den angegebenen Fließmitteln entwickelt. Die Anfärbung erfolgte mit verschiedenen Reagenzien.

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel Platten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.1 | Methaqualon | 8h 16h 24h | ja<br>ja | $a_1$<br>$a_2$ | selbstgegossene Platten<br>Chloroform : Aceton 80 : 20 | Dragendorff-Reagenz | ⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,74; 0,68; 0,6; 0,4 orange<br>0,85; 0,76; 0,64; 0,52; 0,4 or. |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja | $a_1$<br>$a_2$ | Äther<br>selbstgegossene Platten | | ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ | 0,64; 0,57; 0,49; 0,5; 0,35 or.<br>0,75; 0,66; 0,54; 0,42; 0,3 or. |
| 2.1 | Methaqualon | 8h 16h 24h<br>48h 72h 96h<br>120h 144h<br>168h<br>192h | ja<br>ja<br>ja<br>ja<br>ja | $a_2$<br>$a_2$<br>$a_2$<br>$a_2$<br>$a_2$ | selbstgegossene Platten<br>Chloroform : Aceton 80 : 20 | Dragendorff-Reagenz | ⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕<br>⊖ | 0,85 ; 0,76 ; 0,64 ; 0,52 ;<br>0,4<br>orange |
| | | 8h 16h 24h<br>48h 72h 96h<br>120h<br>144h<br>168h | ja<br>ja<br>ja<br>ja<br>ja | $a_2$<br>$a_2$<br>$a_2$<br>$a_2$<br>$a_2$ | DC-Fertigplatten<br>Chloroform : Aceton 80 : 20 | | ⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕<br>⊖<br>⊖ | 0,85; 0,76; 0,64; 0,52;<br>0,4<br>orange |
| | | 8h 16h 24h<br>48h<br>72h<br>96h<br>120h | ja<br>ja<br>ja<br>ja<br>ja | $a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$ | selbstgegossene Platten<br>Chloroform : Aceton 80 : 20 | | ⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕<br>⊕<br>⊖ | 0,74; 0,68; 0,6; 0,4<br>orange<br>0,8; 0,4<br>0,8; 0,4 orange |
| | | 8h 16h 24h<br>48h<br>72h<br>96h<br>120h<br>144h | ja<br>ja<br>ja<br>ja<br>ja<br>ja | $a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$<br>$a_1$ | DC-Fertigplatten<br>Chloroform : Aceton 80 : 20 | | ⊕ ⊕ ⊕<br>⊕<br>⊕<br>(+)<br>⊖<br>⊖ | 0,74; 0,68; 0,6; 0,4<br>0,6; 0,4 orange<br>0,6; 0,4 orange<br>Spuren nach 96 h |

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | RF-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.1 | Methaqualon | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1:100 ml Urin pH 2<br>c2:100 ml Urin pH 3 | Chloroform : Aceton 80 : 20 | Dragendorff-Reagenz | ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,74;0,68;0,6;0,4 orange<br>0,86;0,65;0,5;0,4 orange<br>0,85;0,8;0,57;0,48;0,37 or.<br>0,85;0,8;0,57;0,48;0,37 or. |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | Chloroform : Aceton 80 : 20 | Kaliumjodoplat.-Reagenz | ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,6;0,4 violett<br>0,86;0,68;0,5;0,4 violett<br>0,85;0,65;0,5;0,4;0,37 viol.<br>0,85;0,65;0,5;0,4;0,37 viol. |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | Chloroform : Aceton 80 : 20 | $H_2SO_4$ 5 % | ⊖<br>⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | für Alkaloide A :<br>Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | Dragendorff-Reagenz | ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ | 0,77;0,7 violett<br>0,96;0,85;0,75;0,7 violett<br>0,97;0,95;0,87;0,73;0,5 viol.<br>0,97;0,95;0,87;0,73;0,5 viol. |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | Kaliumjodoplat.-Reagenz | ⊖<br>⊕<br>(+)<br>⊕ | 0,85;0,76;0,7 violett<br>Spuren<br>0,85;0,8;0,65;0,57;0,25;0,22 vl. |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5 %<br>in wässriger Lösung | ⊖<br>⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | für Alkaloide B :<br>Essigsäureäthylester :<br>Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | Dragendorff-Reagenz | ⊕<br>⊕ ⊕<br>(+)<br>(+) | 0,78;0,7 orange<br>0,92;0,84;0,77;0,69;0,57 or.<br>Spuren<br>Spuren |

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | RF-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.1 | Methaqualon | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | für Alkaloide B:<br>Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | Kaliumjodoplat.-Reagenz | (+)<br>(+)<br>⊖<br>(+) | Spuren (violett)<br>Spuren<br><br>Spuren |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | | $H_2SO_4$ 5% | ⊖<br>⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | für Barbiturate:<br>Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | Dragendorff-Reagenz | ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ | 0,93; 0,76 orange<br>0,97; 0,93; 0,76; 0,71<br>0,88; 0,77 orange<br>0,96; 0,88; 0,83; 0,77; 0,66 |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | | Kaliumjodoplat.-Reagenz | ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ | 0,94; 0,75<br>0,98; 0,94; 0,74; 0,7<br>0,87; 0,77 violett<br>0,96; 0,87; 0,83; 0,77; 0,5 |
| | | 8h 16h 24h | ja<br>ja<br>nein<br>nein | a1<br>a2<br>c1<br>c2 | | $H_2SO_4$ 5% | ⊖<br>⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| 2.1 | Methaqualon | 8h 16h 24h<br>48h 72h 96h<br>120h 144h 168h | nein<br>nein | d1<br>d2 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Dragendorff-Reagenz | ⊖<br>⊖ | |
| | | 8h 16h 24h<br>48h 72h 96h<br>120h 144h 168h | nein<br>nein | b2<br>b3 | | | ⊖<br>⊖ | |

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß für die Aufarbeitung der Urinproben die Methode $a_2$ (20 ml Urin und 10 ml konz. HCl 60 min. im kochenden Wasserbad erhitzt, Extraktion mit Äther bei pH 4,5) besonders geeignet ist. So aufgearbeitet, ließen sich nach einmaliger Aufnahme von 400 mg M. noch nach 168 Stunden = 7 Tage Metaboliten mit Dragendorff-Reagenz sicher nachweisen.

Bei Verwendung von DC-Fertigplatten gelingt der Nachweis nach 168 Stunden nur, wenn mit 5% Eisen IIIchloridlösung nachgesprüht wird. Ohne Hydrolyse ist der M-Nachweis nach dem angegebenen Verfahren nicht sicher zu führen.

## 2.2. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von Haloperidol im Urin

### 2.2.1. Versuch mit Haloperidol-Reinsubstanz:

Eine Tablette H. = 1 mg H. wurde in 20 ml Aqua bidest gelöst, die wäßrige Lösung nach der Methode $b_3$ extrahiert, die Extrakte auf DC-Fertigplatten aufgetragen und in verschiedenen Fließmitteln entwickelt. Die Anfärbung gelang stets mit Kaliumjodoplatinatlösung; es bildete sich ein kräftig anthrazitfarbener Fleck.

Fließmittel (DC-Fertigplatten Merck F254)

| | |
|---|---|
| Chloroform-Methanol-$NH_3$ | $R_f$-Wert: 0,69 |
| 90 : 10 : 1 | |
| Äthylacetat-Methanol-$NH_3$ | $R_f$-Wert: 0,91 |
| 85 : 15 : 5 | |
| Chloroform-Äthanol-$NH_3$ | $R_f$-Wert: 0,73 |
| 80 : 15 : 5 | |

$H_2SO_4$ in wäßriger Lösung oder in Alkohol eignete sich zur Anfärbung mit anschließender Erwärmung auf 110°C nicht.

2.2.2. Probandenversuche:

3 Probanden nahmen je 3 Tabletten Haloperidol = 3 mg HALOPERIDOL$^R$ ein.

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Probanden, Alter, Geschlecht, Gewicht, Zeit der Urinabnahme, Urinmenge und pH-Wert:

Tab. 8

## Haloperidolversuche

| Name<br>Alter | Geschl.<br>Gewicht | | Urinabnahme nach<br>8 h | 16 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|
| A.L.<br>26 J. | ♀<br>56 kg | Menge (ml)<br>pH | 300<br>5,4 | 420<br>5,8 | 290<br>5,3 |
| H.-F. C.<br>24 J. | ♂<br>65 kg | | 380<br>5,9 | 310<br>5,2 | 300<br>5,3 |
| M. L.<br>26 J. | ♂<br>76 kg | | 280<br>5,8 | 250<br>5,6 | 220<br>5,5 |

Die in den verschiedenen zeitlichen Abständen erhaltenen Urinproben wurden nach verschiedenen Methoden mit und ohne Hydrolyse extrahiert, die Extrakte auf DC-Fertigplatten aufgetragen, die Platten in unterschiedlichen Fließmitteln entwickelt und die Färbung mit verschiedenen Sprühreagenzien vorgenommen.

Die Tabellen 9 und 10 geben eine Übersicht über die Haloperidol-Versuche:

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.2 | Haloperidol | 8h 16h 24h | ja | a1<br>a1<br>a1 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Dragendorff-Reagenz<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Ehrlichs-Reagenz | ⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | | | a2<br>a2<br>a2 | | Dragendorff-Reagenz<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Ehrlichs-Reagenz | ⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1/a2 | Äther | wie oben | ⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Palladiumchlorid | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | (-)<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | | FNP - Reagenz | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>(+) | Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | | ⊖<br>(+) | Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | Dragendorff-Reagenz | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$ | | (+) | Spuren |

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.2 | Haloperidol | 8h 16h 24h | nein | b 3<br>b 3<br>b 3<br>b 3 | für Alkaloide A:<br>Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9:1<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Dragendorff-Reagenz | ⊖<br>⊖<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ unspezif. | 0,75 anthrazit |
| | | | | b 3<br>b 3<br>b 3<br>b 3 | für Alkaloide B:<br>Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9:1<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Dragendorff-Reagenz | ⊖<br>⊖<br>⊕ ⊕<br>⊕ unspezif. | 0,6 anthrazit<br>0,8; 0,7; 0,6; 0,5; 0,3 or. |
| | | | | b 3<br>b 3<br>b 3<br>b 3 | für Barbiturate:<br>Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9:1<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Dragendorff-Reagenz | ⊖<br>⊖<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ unspezif. | 0,8 anthrazit<br>0,9; 0,79; 0,56; 0,41; 0,29 |
| | | | | | in Chloroform : Aceton 80:20<br>liefen die Haloperidolmetaboliten nicht ! | | | |
| | | | | b 1<br>b 1 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ : Äthanol 9:1<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>(+) | geringe Spuren |
| | | | | b 1<br>b 1 | Benzol : Äthanol : $NH_3$ (25%)<br>50 : 10 : 5 | $H_2SO_4$ : Äthanol 9:1<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | b 1<br>b 1 | Benzol : Aceton : $NH_3$<br>50 : 10 : 5 | $H_2SO_4$ : Äthanol 9:1<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊖ | |
| | Haloperidol-Reinsubstanz | 8h 16h 24h | nein | b 3<br>b 3 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,69 violett |
| | | | | b 3<br>b 3 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,91 violett |
| | | | | b 3<br>b 3 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,73 anthrazit-violett |

Die Versuche mit HALOPERIDOL$^{R}$ haben ergeben:

H. läßt sich bis max. 24 Stunden in nicht hydrolisiertem Urin nachweisen.

Die Hauptausscheidung erfolgt in den ersten 8 Stunden nach Aufnahme.

Unter den Hydrolysebedingungen, bei denen Glucuronsäureadukte zerlegt werden, wird offensichtlich die H.-Substanz zerstört. H. ließ sich nach der Methode $b_3$ gut extrahieren (Extraktion bei pH 9 mit Chloroform). Von den angegebenen Fließmitteln schien das Gemisch Chloroform-Methanol-Ammoniak 90:10:1 das geeignetste zu sein.

Die Identifikation läßt sich mit Hilfe von gefiltertem UV-Licht und Besprühen mit saurer Kaliumjodoplatinatlösung durchführen.

## 2.3. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von ATOSIL$^{R}$ im Urin

### 2.3.1. Versuche mit der ATOSIL$^{R}$-Reinsubstanz = Promethazinmaleinat:

Die Reinsubstanz wurde in verdünnter Ameisensäure gelöst und direkt auf DC-Fertigplatten aufgetragen. Die Platten wurden in folgenden Fließmitteln entwickelt:

| | |
|---|---|
| Chloroform-Methanol-Ammoniak 90 : 10 : 1 | $R_f$-Wert: 0,92 |
| Äthylacetat-Methanol-Ammoniak 85 : 15 : 5 | $R_f$-Wert: 0,93 |

| | |
|---|---|
| Chloroform-Äthanol-Ammoniak 80 : 15 : 5 | $R_f$-Wert: 0,94 |

Färbung der Substanzflecke bei Sprühen mit:

| | |
|---|---|
| $H_2SO_4$ 5% in wäßriger Lösung | rosa |
| Kaliumjodoplatinatlösung | anthrazit-grau |
| Palladiumchloridlösung | rostbraun |
| Dragendorff-Reagenz | orange-rot |

Länger gelagerte ATOSIL$^R$-Tabletten enthalten bereits Oxidationsprodukte. Wie ein Chromatogramm aus einem Versuch mit einer derartigen Tablette zeigte, sind statt des zu erwartenden einzigen Substanzflecks 4-5 Flecke unterschiedlicher Größe zu erkennen.

2.3.2. Probandenversuche:

4 Probanden nahmen je 2 Tabletten ATOSIL$^R$, entsprechend 50 mg Promethazin-maleinat.

Die Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Probanden, Alter, Geschlecht, Gewicht, Zeit der Urinabnahme, Urinmenge und pH-Wert:

Tab. 11

## Atosilversuche

| Name<br>Alter | Geschl.<br>Gewicht | | Urinabnahme nach<br>8 h | 16 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|
| M.L.<br>26 J. | ♂<br>76 kg | Menge (ml)<br>pH | 220<br>5,6 | 130<br>5,9 | 200<br>5,9 |
| A.L.<br>26 J. | ♀<br>56 kg | | 400<br>5,9 | 250<br>5,3 | 200<br>6,0 |
| M.H.<br>29 J. | ♀<br>70 kg | | 260<br>5,2 | 320<br>5,1 | 290<br>5,4 |
| H.H.<br>32 J. | ♂<br>72 kg | | 200<br>5,4 | 180<br>5,0 | 150<br>5,2 |

Die Urinproben wurden nach den unterschiedlichen oben genannten Methoden nach und ohne Hydrolyse des Urins extrahiert, die Extrakte auf DC-Fertigplatten aufgetragen, die Platten in mehreren Fließmitteln entwickelt und differente Sprühreagenzien zum Einsatz gebracht.

Die Tabellen 12 und 13 geben eine Übersicht über die ATOSIL$^{R}$-Versuche:

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.3 | Atosil | 8h 16h 24h | ja | a1<br>a1<br>a1 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Dragendorff-R.<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Ehrlichs-R. | ⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | | | a2<br>a2<br>a2 | | Dragendorff-R.<br>Kaliumjodoplat.-R<br>Ehrlichs-R. | ⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1/a2 | Äther | wie oben | ⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Palladiumchlorid | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | | $H_2SO_4$ 5 %<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | | FNP-Reagenz | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | Dragendorff-R. | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$ | | (+) | Spuren |

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.3 | Atosil | 8h 16h 24h | nein | b3 | f. Alkaloide A: Chloroform : Methanol : $NH_3$ 90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ ⊕ | 0,7; 0,5 rosa |
| | | | | b3 | | $H_2SO_4$ : Äthanol 9:1 | ⊕ ⊕ ⊕ | 0,7; 0,5 rosa |
| | | | | b3 | | Kaliumjodoplat.-R. | ⊕ | unspezifisch, violett |
| | | | | b3 | | Dragendorff-R. | ⊕ | unspezifisch, orange |
| | | | | b3 | f. Alkaloide B: Essigsäureäthylester · Methanol : $NH_3$ 85 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ | 0,9; 0,65 rosa |
| | | | | b3 | | $H_2SO_4$ : Äthanol 9:1 | ⊕ | 0,9; 0,65 rosa |
| | | | | b3 | | Kaliumjodoplat.-R. | ⊕ | unspezifisch, violett |
| | | | | b3 | | Dragendorff-R. | ⊕ | unspezifisch, orange |
| | | | | b3 | Chloroform : Methanol : $NH_3$ 90 : 10 : 1 | Palladiumchlorid | ⊕ ⊕ | 0,7; 0,5 rot-braun |
| | | | | | in Chloroform : Aceton 80:20 liefen die Phenothiazinmetaboliten schlecht | | ⊖ | |
| | | | | b3 | f. Barbiturate: Chloroform : Äthanol : $NH_3$ 80 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ | 0,9; 0,8 rosa |
| | | | | b3 | | $H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1 | ⊕ ⊕ | 0,9; 0,8 rosa |
| | | | | b3 | | Kaliumjodoplat.-R. | ⊕ | unspezifisch |
| | | | | b3 | | Dragendorff-R. | ⊕ | unspezifisch |
| | | | | b1 | Benzol : Äthanol : $NH_3$ 50 : 10 : 5 | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ | 0,66 rosa |
| | | | | b1 | | $H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1 | ⊕ | 0,66 rosa |
| | | | | b1 | | Kaliumjodoplat.-R. | (+) | unspezifisch, violett |
| | | | | b1 | Benzol : Aceton : $NH_3$ 50 : 10 : 5 | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ | 0,52 rosa |
| | | | | b1 | | $H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1 | ⊕ | 0,52 rosa |
| | | | | b1 | | Kaliumjodoplat.-R. | (+) | unspezifisch, violett |
| | | | | b1 | Chloroform : Methanol : $NH_3$ 90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ ⊕ | 0,7; 0,5 rosa |
| | | | | b1 | | $H_2SO_4$ . Äthanol 9:1 | ⊕ ⊕ ⊕ | 0,7; 0,5 rosa |
| | | | | b1 | | Kaliumjodoplat.-R. | (+) | unspezifisch, violett |
| | Atosil-Reinsubstanz | 8h 16h 24h | nein | b3 | f. Alkaloide A | $H_2SO_4$ 5% | ⊕ ⊕ ⊕ | 0,98; 0,84; 0,6; 0,54; 0,07 rosa Kette von Flecken |
| | | | | b3 | f. Alkaloide B | | ⊕ ⊕ ⊕ | 0,95; 0,91; 0,83; 0,72; 0,45; 0,005 rosa Kette von Flecken |
| | | | | b3 | f. Barbiturate | | ⊕ ⊕ ⊕ | 0,96; 0,93; 0,84; 0,6; 0,53; 0,44; 0,19; 0,06 rosa; Kette von Flecken |

## 2.4. Der dünnschichtchromatographische Nachweis von NEUROCIL$^R$ aus Urin

### 2.4.1. Versuche mit der NEUROCIL$^R$-Reinsubstanz = Levomepromazin:

Die Reinsubstanz wurde mit verdünnter Ameisensäure aus einer Tablette extrahiert und direkt auf DC-Fertigplatten aufgetragen. Die Platten wurden in folgenden Fließmitteln entwickelt:

| | |
|---|---|
| Chloroform-Methanol-Ammoniak | $R_f$-Wert: 0,94 |
| 90 : 10 : 1 | |
| Äthylacetat-Methanol-Ammoniak | $R_f$-Wert: 0,96 |
| 85 : 15 : 5 | |
| Chloroform-Äthanol-Ammoniak | $R_f$-Wert: 0,94 |
| 80 : 15 : 5 | |

Färbung der Substanzflecke bei Sprühen mit:

| | |
|---|---|
| $H_2SO_4$ 5% in wäßriger Lösung | hell-violett |
| Kaliumjodoplatinatlösung | anthrazit-grau |
| Palladiumchloridlösung | rot-violett |
| Dragendorff-Reagenz | orange-rot |

Bei Lösen von NEUROCIL-Tabletten in 20 ml Aqua bidest. und Extraktion nach Methode $b_3$ entstanden nach Entwicklung der Platten in verschiedenen Fließmitteln eine Kette von 4-5 Substanzflecken (s. Tabelle 13). Der Grund dafür wird in einer Überlagerung oder Lichtexponation gesehen, die zur Oxidation der Reinsubstanz führt. Die Zersetzungsprodukte zeigen sich dann in mehreren Substanzflecken.

2.4.2. Probandenversuche:

3 Probanden nahmen je 2 Tabletten NEUROCIL$^{R}$, entsprechend 50 mg Levomepromazin.

Die Tabelle 14 gibt einen Überblick über Probanden, Alter, Geschlecht, Gewicht, Zeit der Urinabnahme, Urinmenge und pH-Wert:

Tab.14

Neurocilversuche

| Name<br>Alter | Geschl.<br>Gewicht | | Urinabnahme nach<br>8 h | 16 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|
| M.L.<br>26 J. | ♂<br>76 kg | Menge (ml)<br>pH | 260<br>5,6 | 270<br>5,7 | 230<br>5,4 |
| A.L.<br>26 J. | ♀<br>56 kg | | 290<br>5,4 | 250<br>5,3 | 260<br>5,3 |
| J.W.<br>23 J. | ♂<br>71 kg | | 230<br>6,0 | 250<br>5,8 | 280<br>5,6 |

Die verschiedenen Urinproben wurden nach den beschriebenen Methoden extrahiert, die Extrakte auf DC-Fertigplatten aufgetragen, die Platten in unterschiedlichen Fließmitteln entwickelt und die Anfärbung mit mehreren Sprühreagenzien versucht.

Die Tabellen 15 und 16 geben eine Übersicht über die NEUROCIL$^{R}$-Versuche:

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.4 | Neurocil | 8h 16h 24h | ja | a1<br>a1<br>a1 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Dragendorff-R.<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Ehrlichs-R. | ⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | | | a2<br>a2<br>a2 | | Dragendorff-R.<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Ehrlichs-R. | ⊖<br>⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1/a2 | Äther | wie oben | ⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Aceton<br>80 : 20 | Palladiumchlorid | ⊕<br>⊕ | 0,8; 0,6 violett<br>0,8; 0,6 violett |
| | | | | a1<br>a2 | | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | | FNP-Reagenz | ⊕<br>⊕ | 0,6 blau-violett<br>0,6 blau-violett |
| | | | | a1<br>a2 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5%<br>Kaliumjodoplat.-R. | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | | ⊖<br>⊖ | |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | Dragendorff-R. | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |
| | | | | a1<br>a2 | Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | | (+)<br>(+) | Spuren<br>Spuren |

| Versuch 2. | Medikament | Urinabnahme nach | Hydrolyse | Methode der Aufbereitung | Fließmittel DC-Fertigplatten | Sprüh-Reagenz | Ergebnis | Rf-Werte Farbe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.4 | Neurocil | 8h 16h 24h | nein | b3<br>b3<br>b3<br>b3<br>b3 | f. Alkaloide A:<br>Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5 %<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Dragendorff-R.<br>Palladiumchlorid-Lösung | ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕<br>⊕<br>⊕ | 0,7; 0,3 violett<br>0,7; 0,3 violett<br>unspezifisch<br>unspezifisch<br>0,7; 0,3 rot |
| | | | | b3<br>b3<br>b3<br>b3 | f. Alkaloide B:<br>Essigsäureäthylester : Methanol : $NH_3$<br>85 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Dragendorff-R. | ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕<br>⊕ | 0,9; 0,4 violett<br>0,9; 0,4 violett<br>unspezifisch<br>0,73; 0,29 orange |
| | | | | b3<br>b3<br>b3<br>b3 | f. Barbiturate:<br>Chloroform : Äthanol : $NH_3$<br>80 : 15 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1<br>Kaliumjodoplat.-R.<br>Dragendorff-R. | ⊕<br>⊕ ⊕<br>⊕<br>⊕ | 0,8; 0,34 violett<br>0,8; 0,34 violett<br>0,8; 0,34 unspezifisch, violett<br>unspezifisch, orange |
| | | | | | in Chloroform : Aceton 80:20 liefen die Substanzen schlecht | | ⊖ | |
| | | | | b1<br>b1<br>b1 | Benzol : Äthanol : $NH_3$<br>50 : 10 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>(+)<br>⊖ | Spuren |
| | | | | b1<br>b1<br>b1 | Benzol : Aceton : $NH_3$<br>50 : 10 : 5 | $H_2SO_4$ 5%<br>$H_2SO_4$ : Äthanol<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊖<br>(+)<br>⊖ | Spuren |
| | | | | b1<br>b1<br>b1 | f. Alkaloide A:<br>Chloroform : Methanol : $NH_3$<br>90 : 10 : 1 | $H_2SO_4$ 5 %<br>$H_2SO_4$ : Äthanol 9 : 1<br>Kaliumjodoplat.-R. | ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ | 0,73; 0,29 violett<br>0,73; 0,29 violett<br>unspezifisch, violett |
| | Neurocil-Reinsubstanz | 8h 16h 24h | nein | b3<br>b3<br>b3 | f. Alkaloide A<br>f. Alkaloide B<br>f. Barbiturate | $H_2SO_4$ 5 % | ⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕<br>⊕ ⊕ ⊕ | 0,9; 0,7; 0,6; 0,25 violett<br>0,86; 0,76; 0,62; 0,54<br>0,88; 0,7; 0,61; 0,26 |

Die Versuche mit Phenothiazinen haben ergeben, daß der sicherste Nachweis dieser Substanzen direkt aus Urin nach den Methoden $b_1$ und $b_3$ (Extraktion bei pH 1 oder pH 9 mit Chloroform) zu führen ist.

Die Chromatogramme ließen sich in dem Fließmittelgemisch Chloroform-Methanol-Ammoniak 90:10:1 entwickeln. Die Substanzflecke konnten mit Schwefelsäure/Äthanol 1:9, Dragendorff-Reagenz und PalladiumIIchlorid angefärbt werden.

Die Hauptmenge der Substanzen wird während der ersten 8 Stunden ausgeschieden. Der Nachweis konnte bis 24 Stunden nach Tabletteneinnahme geführt werden.

Promethazinmaleinat und Levomepromazin können gut voneinander unterschieden werden, da die $R_f$-Werte beider Substanzen differieren und sich bei Besprühen mit Schwefelsäure/Äthanol verschiedene Anfärbungen zeigen.

HALOPERIDOL$^R$ und REVONAL$^R$ reagieren mit den Anfärbereagenzien $H_2SO_4$/Äthanol oder PalladiumIIchlorid nicht.

## C. Zusammenfassung

Der Nachweis von Methaqualon und seinen Metaboliten im Urin wird durch die gleichzeitige Anwesenheit von Phenothiazinmetaboliten teilweise gestört; diese Störung kann jedoch durch sehr scharfe Hydrolysebedingungen bei der Spaltung der Glucuronsäureaddukte weitgehend beseitigt werden.

Durch die Anwendung einer hohen $H^+$-Ionenkonzentration und Temperaturen um 100°C bleiben die 3 Hauptmetaboliten und das unveränderte Methaqualon praktisch vollständig erhalten und können im sauren Bereich bei pH 2-5 durch Extraktion isoliert werden, während unter diesen Bedingungen die Phenothiazinkörper zum größten Teil zerstört werden.

Für den Nachweis von Methaqualon in Urinproben wird deshalb folgende Methode vorgeschlagen:
20 ml Urin werden mit 10 ml konz. Salzsäure 60 min. im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Es wird in Eiswasser abgekühlt und langsam auf pH 4,5 eingestellt. Die wieder abgekühlte Lösung wird 3 mal mit peroxidfreiem Äther extrahiert, die organischen Phasen abgetrennt und vereinigt, mit wenig wasserfreiem $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird nach Lösen in 50 ul Äthanol auf den Startpunkt der Dünnschichtplatte aufgetragen.

Die Platten werden im Fließmittel Chloroform-Aceton 80:20 entwickelt und nach Trocknen an der Luft mit Dragendorff-Reagenz angesprüht. Methaqualon bzw. seine Metaboliten fär-

ben sich orange an. Es zeigt sich ein auffälliges, charakteristisches Metabolitenmuster mit meist 4 Substanzflecken, die annähernd gleiche Abstände voneinander haben.

Bei Übersprühen auf das noch dragendorff-feuchte Chromatogramm mit wäßriger 5% Eisen-III-chloridlösung tritt eine Farbviefung ein. Allerdings werden dann auch Metaboliten von Marcumar sichtbar.

Eventuell vorhandene Phenothiazinkörper werden bereits bei der Vorprobe mit FNP-Reagenz erkannt und sind im Analysengang gesondert in einer Probe durch direkte Extraktion aus auf pH 8-9 eingestelltem Urin mit Chloroform zu extrahieren und dünnschichtchromatographisch in den Fließmitteln

| | |
|---|---|
| Chloroform-Methanol-Ammoniak | 90:10:1 |
| Äthylacetat-Methanol-Ammoniak | 85:15:5 |
| Chloroform-Äthanol-Ammoniak | 80:15:5 |

aufzutrennen.

Für die Anfärbung eignet sich besonders verdünnte Schwefelsäure und anschließende Wärmebehandlung, gegebenenfalls auch Nachsprühen mit Palladium-II-chlorid.

Ebenso läßt sich der Nachweis von Haloperidol im alkalisierten Urin nach Extraktion mit Chloroform durch seine auffällig intensiv blaue Fluoreszenz und die Reaktion mit Kaliumjodoplatinatlösung führen. Es entsteht ein lebhaft anthrazit-grauer Substanzfleck, während außer Nicotin praktisch alle anderen stickstoffhaltigen Pharmaka wie auch Alkaloide blaue und blau-violette Substanzflecke ergeben.

Bei den Selbstversuchen waren
Methaqualon noch 168 Stunden, Haloperidol noch 24 Stunden,

Phenothiazine ATOSIL$^{R}$ und NEUROCIL$^{R}$ noch 24 Stunden nach Einnahme therapeutischer und subtherapeutischer Dosen sicher nachweisbar. Nach einmaliger Analyse kann jedoch nicht auf den Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme geschlossen werden. Dazu wären mehrere quantitative und qualitative Analysen notwendig.

## D. Literaturverzeichnis

BÖSCHE, J.: Schlafmittelnachweis mittels Dünnschichtchromatographie. Ärztl. Lab. 16, 237, 1970

BONNICHSEN, R., FRI, C.G., NEGOITA, C. und RYHAGE, R.: Identification of Methaqualone metabolites from urine extracted by gas chromatography-mass spectrometry. Clin. Chim. Acta 40, 309, 1972

BREITER, J. und HELGER, R.: Dünnschichtchromatographischer Schnellnachweis wichtiger Arzneimittel und Rauschgifte. Vortr. Tagg. Dtsch. Ges. klin. Chem., Hannover 1973

BURNETT, D., GOUDIE,I.H. snd MUNRO SHERRIFF, J.: Detection of Methaqualone and its metabolites in urine. J. clin. Path. 22, 602, 1969

CIMBURA, G.: Review of methods of analysis for Phenothiazine drugs. J. chrom. Sci. 10, 287, 1972

CLARKE, E.G.C.: Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London 1969

CRESSMAN, W.A., BIANCHINE, J.R., SLOTNIK, V.B., JOHNSON, P.C. und PLOSTNICKS, J.: Plasma-level of Haloperidol in man following intramuscular administration. Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 99, 1974

EBERHARDT, H., LERBS, O.W. und FREUNDT, K.J.: Der Nachweis von psychotropen Phenothiazinderivaten und ihrer Ausscheidungsprodukte mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie. Arzneim. Forsch. 13, 804, 1963

CURRY, A.: Poison detection in human organs. 2nd edition, P. 75, Charles C. Thomas, Springfield Illinois, 1969

EIDEN, F. und STACHEL, H.D.: Beitrag zur Analytik von arzneilich verwendeten Phenothiazin-Derivaten. Dtsch. Apothk. Zeit. 47, 1869, 1960

FORSMAN, A., MARTENSSON, E., NYBERG, G. und ÖHMAN, R.: A gas chromatographic method for determining Haloperidol.Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 286, 113, 1974

FORSMAN, A. and ÖHMAN, R.: On the pharmacokinetics of Haloperidol. Nord. Psyck. Tidsskr. 28, 441, 1974

GADAMER: Lehrbuch der chemischen Toxikologie
Vandenhoek & Ruprecht, Göttingen 1966,

v.GELDMACHER-MALLINCKRODT, M., MANG, U.: Schnellnachweis von Metaboliten des Methaqualon und der Chlordiazepoxid-Gruppe im Urin. Z. klin. Chem. u. Biochem. 8, 259, 1970

v.GELDMACHER-MALLINCKRODT, M.: Zum Nachweis der Revonalvergiftung. Arch. Toxikol. 20, 31, 1963

GOUDIE, J.H. and BURNETT, D.: A rapid method for the Detection of Methaqualone metabolites. Clin. chim. Acta 35, 133, 1971

GRAF, E.: Gadamers Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte. Vandenhoek & Ruprecht, Göttingen 1966

HALIM, A., AFFIFI, M. and WAY, E.L.: Absorption, distribution and excretion of Methotrimeprazine. Agressologie 9, 353, 1968

HETZEL, C.A.: Method for the estimation of Phenothiazine derivates in urine and blood. Clin. Chem. 7, 130, 1961

MAELY, A.C. und BONNICHSEN, R.: Fünf tödliche Vergiftungen mit Methaqualon in Schweden. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 57, 446, 1966

NOWAK, H. und SCHORRE, G.: Untersuchungen zum Metabolismus von Methaqualon. Arzneim. Forsch. 13, 609, 1963

PIRL, J.N., ROTTERMAN, V.M. and FIORESE, F.F.: Calorimetric identification and quantification of Methaqualone in toxicological Specimens. Analytical Chem. 44, 1675, 1972

PREUSS, F., HASS, H.-M. und KÖPF, R.: Zur Biotransformation des Methaqualon. Arzneim. Forsch. 16, 395, 1966

SLEEMAN, K., CELLA, J.A.C. and HARVEY, D.J.: Thin-Layer chromatographix detection and identification of Methaqualone in urine. Clin. Chem. 21, 76, 1975

STAHL, E.: Dünnschichtchromatographie, Springer Verlag, Göttingen 1962

WOLLMAN, Ch. und SCHULZ, D.: Papierchromatograph. Nachweis von Penticol und Dormbutil. Pharmazeut. Prax. 7, 128, 1963

Herrn Professor Dr. med. R. Hilgermann danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl. Chemiker G. Kamm für seine Hilfe während der praktischen Arbeit in der toxikologischen Abteilung des Institutes und für die Beratung bei der Abfassung der Dissertation.

Für die Übernahme des Correferates danke ich Herrn Professor Dr. med. dent. H. Bernhardt.

# Lebenslauf

Am 27. Juni 1949 wurde ich, Martin Lind, als Sohn des Zahnarztes Dr. Hermann Lind und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Bock, in Winterberg/Westf. geboren.

1955 wurde ich in die ev. Volksschule in Winterberg eingeschult.

1959 trat ich in das Staatliche Gymnasium Winterberg ein, wo ich am 24. Mai 1968 meine Reifeprüfung ablegte.

Im WS 68/69 und im SS 69 studierte ich an der Universität Marburg Physik, Chemie und Zoologie.

Vom 1.10.69 bis zum 30.3.71 leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Vom 1.04.71 bis zum 5.10.71 arbeitete ich in einem zahntechnischen Labor in München.

Am 15.10.71 begann ich das Studium der Medizin in Marburg und konnte zum SS 72 in das Studium der Zahnmedizin überwechseln.

13.09.72 Naturwissenschaftliche Vorprüfung.

15.03.73 Ärztliche Vorprüfung

27.04.74 Eheschließung

20.12.76 Staatsexamen

04.01.77 Zahnarztbestallung

Bis 31.12.77 Wiss. Mitarbeiter an der ZMK-Klinik in Marburg, Poliklin. Abt. unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hering

Bis 31.03.78 Assistent bei ZA Kirchner in Nidda.

Bis 30.06.78 Assistent bei ZA Gissel in Bebra.

01.07.78 Übernahme der väterlichen Zahnarztpraxis in Winterberg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Ahrens, Amon, Aurich, Azis, Baltzer, Bernhardt, Bideler, Bode, Braasch, Castenholz, Dehnicke, Dimroth, Fruhstorfer, Golenhofen, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heubel, Heuser, Hilgermann, Janke, Karlson, Klein, Kleinsasser, Koch, Koecke, Koranski, Lauer, Lehmann, Lorenz, Ludwig, Maroske, Niemeyer, Nötz, Perst, Petry, Prütz, Richter, Rohen, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt,H., Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Scribra, Seidel, Walcher, Wesemann.